

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-144264

⑬ Int. Cl.³
C 07 D 237/28
A 61 K 31/50識別記号
ADZ庁内整理番号
7431-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)9月6日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキシシ
ノリン-3-カルボン酸誘導体

23号

⑯ 発明者 宇野敏夫

大阪市城東区鳴野西5丁目12番
32号

⑰ 特 願 昭56-30840

⑱ 出 願 昭56(1981)3月3日

⑲ 発明者 山辺茂
神戸市東灘区鴨子ヶ原1丁目2
番7号

⑳ 発明者 塚本悟郎

豊中市刀根山2丁目2番8号

㉑ 出 願 人 鐘紡株式会社

東京都墨田区墨田5丁目17番4
号

㉒ 発明者 坂本文夫

大阪市城東区鳴野西5丁目12番

㉓ 代理人 弁理士 足立英一

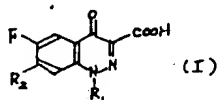
明 細 書

1. 発明の名称

6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキシシ
ノリン-3-カルボン酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)



〔式中、R₁は低級アルキル基を示し、R₂はハロゲ
ン原子またはR'-N(R)-基(Rは水素原子また
は低級アルキル基を示す)を示す。〕

で示される6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オ
キシシノリン-3-カルボン酸誘導体およびそ
の塩。

(2) 一般式(I)において、R₁がエチル基である特許請
求の範囲第1項記載の化合物。

(3) 一般式(I)において、R₂がクロール原子である特許

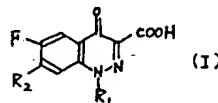
請求の範囲第1項又は第2項記載の化合物。

(5) R'が水素原子である特許請求の範囲第4項記載
の化合物。

(6) R'が低級アルキル基である特許請求の範囲第4
項記載の化合物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式(I)



〔式中、R₁は低級アルキル基を示し、R₂はハロゲ
ン原子またはR'-N(R)-基(R'は水素原子また
は低級アルキル基を示す)を示す。〕

で示される6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オ
キシシノリン-3-カルボン酸誘導体およびそ
の塩に関する。

本発明の化合物を示す一般式(I)において、R₁と

1-エチル基、エチル基、n-プロピル基

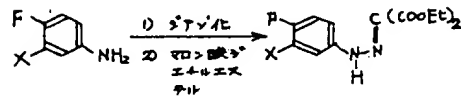
R_2 としてはクロル原子、ブロム原子、ヨード原子および1-ビペラジニル基、4-ノルブリー1-ビペラジニル基、4-エチル1-ビペラジニル基、4-n-プロピル1-ビペラジニル基等が挙げられる。

また本発明の化合物の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等のカルボン酸塩のみならず、 R_2 が1-ビペラジニル基等の場合には塩酸塩または硫酸塩等のアミン塩が挙げられる。

本発明の化合物は、いずれも文献未記載の新規化合物であって、細菌特にグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示し、細菌感染症の治療薬、若しくはそれらの製造中間体として有用である。

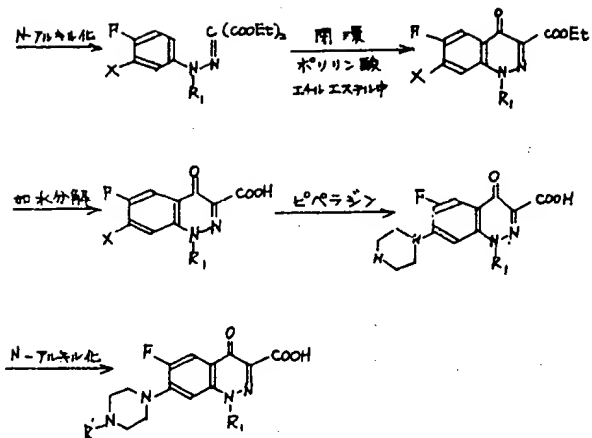
本発明の化合物は第1図の反応工程(式中、 X はクロル原子、ブロム原子、ヨード原子を示し、 R_1 および R' は前掲のとりの意味を示す)に従って合成される。

第1図



を塩酸、硫酸等の酸性水溶液中において亜硝酸ソーダでジアゾニウム塩とし、含水アルコール中でマロン酸ジエチルと反応させると、エチルノソキソレートフェニルヒドラゾン(II)が得られる。この反応は室温以下の温度条件下、好ましくは0℃から10℃で、酢酸カリウム、酢酸ソーダ、プロピオン酸ソーダ等の有機酸塩の存在下で行うのがよい。生成物が結晶として析出する場合はこれを析取すればよいが、生成物の結晶が析出しない場合は水と混和しない有機溶媒で抽出することにより、目的物を得ることができる。

(II)をN-アルキル化して(III)を導くには、アルキル化剤としてジアルキル硫酸又はアルキルハライド等を使用し、炭酸アルカリ、水酸化アルカリ、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下又は非存在下にケトン類、エーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中で反応を行うの



上に於いて、(II)、(III)、(IV)、(I-a)、(I-b)、

(I-c)は全て新規化合物であるばかりでなく、(II)を用いて1,4-ジヒドロ-3-オキソシノリン類を合成する製法は本発明者が初めて見出したものである。

以下に本発明の各工程について説明する。

一般式(II)で示される4-フロロアニリン誘導体

ノソキソリルクロリドフェニルヒドラゾンのフリーデルクラフト型環化反応が最も好ましいので、種々の条件下、ノソキソリルクロリド4-フロロ-3-ハロゲンフェニルヒドラゾンのフリーデルクラフト型環化反応を検討した。しかし反応工程が複雑であるにもかかわらず目的物は得られなかった。

そこで本発明者は、フェニルヒドラゾン(II)および(III)からシノリンあるいは1,4-ジヒドロシノリン体を得るべく鋭意研究を重ねた結果、化合物(II)をピリジン酸エチルエステル(PPR)中比較的穏和な条件で反応せしめることにより、1,4-ジヒドロシノリン体(IV)を得る新規合成法を見出した。

すなわち原料(II)に対して2~50倍量(重量比、以下同じ)、好ましくは5~20倍量のPPRを用い、室温~180℃、好ましくは90℃~120℃で反応を行えば、目的物(IV)を得ることができる。

化合物である(1-a)を得るには通常のアルカリ加水分解、あるいは酸加水分解を行なえばよい。アルカリとしては苛性ソーダ、苛性カリ等、酸としては塩酸、硫酸等が用いられ、好ましくは0.5M〜3Mの苛性ソーダあるいは苛性カリ水溶液とアルコール、アセトンなど水と混和しうる溶媒との混合液中、電熱から加熱還流の条件下で行われる。

反応完了後に反応液のpHを調整すれば生成物(1-a)が析出する。

化合物(1-a)から本発明化合物である(1-b)を得るには、(1-a)とビペラジンを無溶媒下又は不活性溶媒中で室温〜200℃、好ましくは80℃〜150℃に加熱して反応させる。不活性溶媒としては、たとえばピリジン、ルチジン、トリエチルアミンのような不活性有機溶媒、ジノテルホルムアミド、ジノテルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒、ジグリム、トリグリムのようなエステル類⁵があげられる。

更に、(1-b)に通常のアルキル化剤を反応させ

ば(1-c)を得ることができる。例えばジアルキル炭酸、アルキルヘライドを炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの塩基の存在下、あるいは非存在下、水、アルコール類、エーテル類、ジノテルホルムアミド、ジノテルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、あるいはハロゲン化炭化水素等の不活性溶媒中で反応させればよい。また、化合物(1-c)におけるR'がノテル基の化合物を得るには、すなわちN-ノテル化を行なう場合は、ホルマリナー酸を用いる常法により収率よく目的物を製造することができる。

本発明化合物は以下の試験例に示すように、既存のナリジクス酸と同等程度、もしくはそれ以上の抗菌活性を示し抗菌剤として有用であり、またこれまでの説明から明らかなようにそれら化合物の製造中間体として有用である。

(試 験 例)

- (A) 1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-ビペラジニル-シンノリン-3-カルボン酸(実施例2)

(一般式(1-b)においてRがエチル基である化合物)

- (B) 1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-ノテル-1-ビペラジニル)-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸(実施例3)

(一般式(1-c)においてRがエチル基、R'がノテル基である化合物)

本発明化合物として上記A、Bを用い、その抗菌作用を公知の抗菌剤であるナリジクス酸と比較した。

試験は日本化学療法学会の方法〔日本化学療法学会誌 25巻、8号 1頁(1975)〕に準じて行なった。

その試験結果を第1表に示す。

第 1 表

試 験 菌	最小発育阻止濃度(μg/ml)		
	化合物(A)	化合物(B)	ナリジクス酸
スタフィロコッカス アウレウス 1) (<i>Staphylococcus aureus</i>) 209-P (IID)	50	125	25
バシラス ズブチリス 2) (<i>Bacillus subtilis</i>) ATCC 6633	50	313	313
エシェリキア コリ 3) (<i>Escherichia coli</i>) NHNJ (IID)	625	156	313
エシェリキア コリ 4) (<i>Escherichia coli</i>) K-12	625	313	625
クレブシエラ ニュウモニア 5) (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) IFO 5512	312	156	156
セラチア マルセセンス 6) (<i>Serratia marcescens</i>) 1A	312	156	156
プロテウス ヴルガリス 7) (<i>Proteus vulgaris</i>) OK-19	25	156	313
シュードモナス アルギノサ 8) (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) P. (IID)	50	25	50

特開昭57-144264(4)

以下、製造例及び実施例により本発明を更に詳しく説明する。

製造例 1.

エチルノソオキサレート 3-クロロ-4-フロロフェニルヒドラゾン〔一般式(II)においてXがクロル原子である化合物〕の製造

3-クロロ-4-フロロアニリン 2.2 g を 10 分塩酸に懸濁し、氷冷下 50 分塩酸ソーダ水溶液 2.5 ml を加え 30 分攪拌した。不溶物を浮別して得られたジアゾニウム塩の黄色溶液を、予め冷却しておいたマロン酸ジエチル 3.7 ml、酢酸ソーダ 4.5 g、エタノール 40.0 ml および水 7.0 ml を含む反応容器中に氷冷下徐々に滴下した。滴下後氷冷下更に 12 時間反応せしめ、析出した結晶を浮取り、クロロホルムに溶解し水洗した。クロロホルム層を乾燥後蒸餾を留去し、得られた残液をエーテルから再結晶し、mp 86.5~87.5℃の黄色針状晶としてエチルノソオキサレート 3-クロロ-4-フロロフェニルヒドラゾン 2.15 g (4.6%) を得た。

攪拌した。放冷後、水 1.5 l に反応液を注ぎ、クロロホルム抽出し、乾燥後蒸餾を留去し、得られた褐色シラップをシリカゲルカラムクロマト処理（溶出溶媒はシクロヘキサン-酢酸エチルの 10 対 1 混液）にて精製し黄色油状物としてエチルノソオキサレートエチル(3-クロロ-4-フロロフェニル)ヒドラゾン 3.34 g (7.7%) を得た。

NMR(CDC₂) δ : 1.00~1.50(m, 6H, -OCH₂CH₃;

および-N-CH₂CH₃)

3.60~4.50(m, 4H, -OCH₂-CH₃;

および-N-CH₂-CH₃)

6.90~7.40(m, 3H, ベンゼン性プロトン)

元素分析: C₁₈H₁₈ClFNO₄

実測値% C, 52.05; H, 5.90; N, 8.20

理論値% C, 52.26; H, 5.26; N, 8.12

製造例 3

7-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシノリン-3-カルボン

NMR(CDC₂) δ : 1.50(t, 6H, -OCH₂-CH₃ × 2)

4.25(q, 4H, -OCH₂-CH₃ × 2)

7.0 (m, 1H, ベンゼン核 2 位)

7.1 (m, 1H, ベンゼン核 6 位)

7.3 (m, 1H, ベンゼン核 5 位)

12.7(m, 1H, NH)

元素分析: C₁₈H₁₈ClFNO₄

実測値% C, 49.47; H, 4.50; N, 9.00

理論値% C, 49.30; H, 4.46; N, 8.84

製造例 2.

エチルノソオキサレート エチル(3-クロロ-4-フロロフェニル)ヒドラゾン〔一般式(II)においてXがクロル原子、Rがエチル基である化合物〕の製造

製造例 1 にて製造したエチルノソオキサレート 3-クロロ-4-フロロフェニルヒドラゾン 4.0 g をジメチルホルムアミド 20.0 ml に溶解し、氷冷下はげしく攪拌しながら水素化ナトリウム 1.0 g を徐々に加え、更に氷冷し、ヨウ化エチル 2.0 ml を加え 30 分攪拌後、75℃にて 4.5 時間

製造例 2 にて得たエチルノソオキサレート エチル(3-クロロ-4-フロロフェニル)ヒドラゾン 3.84 g にポリリン酸エステル 3.80 g を加え 110℃にて 18 時間加熱攪拌した。

放冷後、反応液を水 1.5 l に注ぎ、クロロホルム抽出し、乾燥後、蒸餾を留去し得られた褐色残液をシリカゲルカラムクロマト処理（溶出溶媒は四塩化炭素-酢酸エチルの 1 対 1 混液）にて精製し、ベンゼンから再結晶を行ない、mp 165.5~168.5℃の黄色針状晶として 7-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシノリン-3-カルボン酸エチルエステル 4.8 g (14.5%) を得た。

NMR(CDC₂) δ : 1.50~1.70(m, 6H, -OCH₂CH₃;

および-N-CH₂CH₃)

4.50~4.70(m, 4H, -OCH₂-CH₃;

および-N-CH₂CH₃)

7.62(s, 1H, 8 位プロトン)

8.10(m, 1H, 5 位プロトン)

実測値 % C, 52.41; H, 4.12; N, 9.20

理論値 % C, 52.27; H, 4.05; N, 9.38

実施例 1.

7-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 [一般式 (I-a) において X がクロル原子、R がエチル基である化合物] の製造

製造例 3 にて製造した 7-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸エチルエステル 1 g に 1 N-水酸化ナトリウム水溶液 30 ml、エタノール 50 ml を加え、95℃ にて 10 分間加熱攪拌した。蒸気留去後残液に水を加え、不溶物を除去後、10% 酢酸にて中和した、一夜放置し析出した結晶を採取し、ジメチルホルムアミド-水から再結晶を行ない、mp 23.45~23.60℃ の無色針状晶として、7-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 713 mg (79%) を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ: 1.44 (t, 3H, >N-CH₂CH₃)

この再結晶操作により mp 250~255℃ (分解) の淡黄色無定型粉末として 1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-ビペラジニルシンノリン-3-カルボン酸 240 mg (50%) を得た。

NMR(D₂O-NaOD) δ: 1.60 (t, 3H, >N-CH₂-CH₃)
4.65 (q; 2H, >N-CH₂-CH₃)
3.1~3.5 (m, 8H, ビペラジン環プロトン)
7.10 (d, 1H, 8 位プロトン)
7.98 (d, 1H, 5 位プロトン)

元素分析: C₁₃H₁₇F N₃O₃ · H₂O

実測値 % C, 53.03; H, 5.60; N, 16.40

理論値 % C, 53.21; H, 5.61; N, 16.54

実施例 2

1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 [一般式 (I-c) において R がエチル基、R' がメチル基である化合物]

特開昭57-144264 (5)

4.66 (q, 2H, >N-CH₂-CH₃)

8.10 (d, 1H, 5 位プロトン)

8.48 (d, 1H, 8 位プロトン)

元素分析: C₂₁H₂₅F N₃O₃

実測値 % C, 48.96; H, 5.05; Cl, 13.17; F, 7.00

N, 10.42

理論値 % C, 48.82; H, 2.98; Cl, 13.10; F, 7.02

N, 10.55

実施例 2.

1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-ビペラジニルシンノリン-3-カルボン酸 [一般式 (I-b) において R がエチル基である化合物] の製造

7-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 406 mg、および無水ビペラジン 400 mg をビリジン 5 ml に溶解し、120℃ で 3 時間加熱攪拌した。放冷後溶媒を留去し水を加え析出した固体を水とエタノールにて洗浄した、得られた固体を 0.1 N 水酸化カリウム水溶液に溶解し、不溶物を除去後酢酸にて中和すると固体が析出した。

1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 100 mg を、90% 酢酸 1 ml および 5% ホルマリン 0.7 ml に懸濁させ 6 時間加熱攪拌した。

放冷後、溶媒を留去し、水 30 ml を加えて活性炭処理を行なった後、水溶液を乾燥し、残渣にエタノールを加えて不溶物を除去した、所収を再結晶し、アセトン-エーテルから再結晶を行ない、mp 190~192℃ (分解) の淡黄色無定型粉末として 1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 65 mg (63%) を得た。

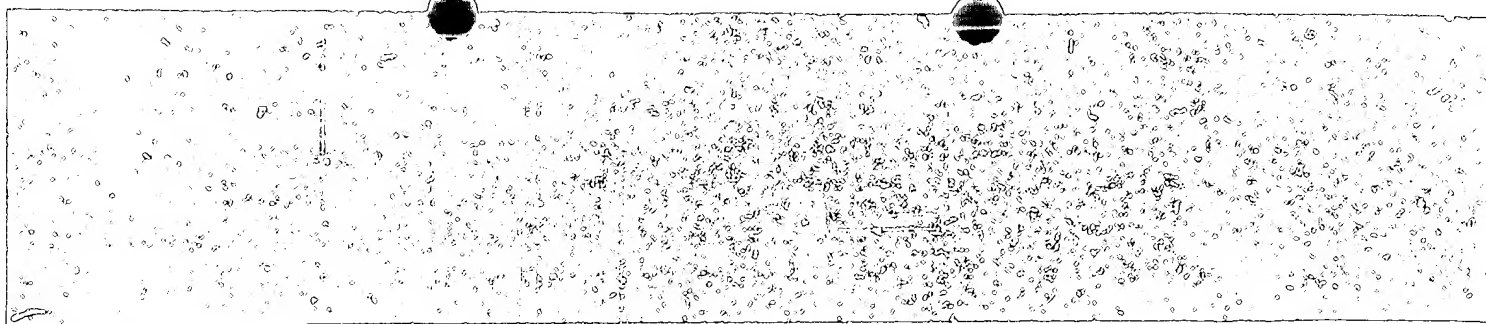
NMR(DMSO-d₆) δ: 1.45 (t, 3H, >N-CH₂-CH₃)

4.70 (q, 2H, >N-CH₂-CH₃)

2.50 (s, 3H, >N-CH₃)

2.5~2.7 および 3.3~3.5

(m, 8H, ビペラジン環プロトン)



元素分析: $C_{15}H_{20}F_2N_2 \cdot H_2O$

特開昭57-144264(6)

実測値 C, 54.34; H, 6.00; N, 15.77

計算値 C, 54.53; H, 6.00; N, 15.90

出願人 日 防 衛 公 司

代理人 弁 理 士 足 立 良

